ПАРАЗИТОЛОГИЯ, IX, 4, 1975

УДК 576.895.121

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ШТАММОВ КАРЛИКОВОГО ЦЕПНЯ HYMENOLEPIS NANA В ПРОЦЕССЕ АДАПТАЦИИ К ОРГАНИЗМУ НОВОГО ХОЗЯИНА — БЕЛОЙ МЫШИ

Б. А. Астафьев и Л. В. Федина

Ордена Трудового Красного Знамени Институт медицинской паразитологии
и тропической медицины им. Е. И. Марциновского
Министерства здравоохранения СССР, Москва

В статье изложены результаты опытов по адаптации различных штаммов карликового цепня (от человека, серых и белых крыс) к организму нового хозяина — белой мыши. В ходе последовательных пассажей сравнивали инвазивность этих штаммов, скорость развития тканевых личинок, локализацию цистицеркоидов в тонкой кишке и брыжеечных лимфатических узлах с контрольными (адаптированными) штаммами. Наиболее высокую скорость адаптации показал штамм от белых крыс, медленнее адаптировался штамм от серых крыс и еще медленнее — от человека.

Настоящая работа предпринята с целью изучения штаммовых особенностей карликового цепня, *Hymenolepis nana* (Siebold, 1852). Отсутствие морфологических отличий между *H. nana*, паразитирующими у людей, мышей и крыс, и возможность перекрестных заражений этих видов хозяев дают основание считать этих гельминтов одним биологическим видом (Спасский, 1954; Мухин, 1971, 1973). Однако исследования показывают, что между мышиным, крысиным и человеческим штаммами *H. nana* имеются различия. По данным Шорба (Shorb, 1933), при заражении крыс и мышей яйцами *H. nana*, полученными от мышей, крысы заражались в меньшем проценте, чем мыши. При последующих пассажах на крысах процент заразившихся животных возрастал. Аналогичные данные были получены при заражении мышей яйцами *H. nana*, полученными от людей (Кротов, 1962; Мухин, 1973). Что касается локализации цистицеркоидов в кишечнике, то по этому вопросу имеются разноречивые сведения. По данным Ханнинена (Hunninen, 1936), при заражении мышей мышиным штаммом *H. nana* 86% цистицеркоидов развились в ворсинках передней половины тонкой кишки; при этом 56% всех цистицеркоидов — во второй ее четверти. В аналогичном опыте Астафьева (1967) в этих отделах кишечника локализовалось соответственно 97.2 и 56.4% цистицеркоидов. Другие соотношения наблюдались при заражении подопытных белых мышей штаммом *H. nana*, полученным от человека. По данным Бадалян (1938, 1949), в этих опытах 95.5% цистицеркоидов располагались во второй половине тонкой кишки, причем 83.8% — в последней ее четверти. Аналогичные данные получил Килькинов (1964).

В настоящей работе мы попытались выяснить, зависит ли это различие в локализации цистицеркоидов разных штаммов *H. nana* от степени адаптации паразита к организму хозяина, как меняются другие показатели инвазии в процессе адаптации этого гельминта (интенсивность инвазии, сроки развития цистицеркоидов в ворсинках тонкой кишки) и некоторые другие вопросы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

В опытах использовали беспородных белых мышей трехнедельного возраста, весом 7—8 г. Диета: хлеб, овес, овощи, вода или разведенное молоко. Животных заражали пятью штаммами *H. nana*: тремя неадаптированными и двумя контрольными, адаптированными. 1-й штамм был получен от больного гименолепидозом человека, 2-й — от спонтанно инвазированных серых крыс *Rattus norvegicus*, 3-й — от белых крыс, 4-й — от спонтанно инвазированных белых мышей и 5-й штамм — «лабораторный» до настоящих опытов в течение нескольких лет пассировался на белых мышах. При заражении животным вводили перорально в среднем по 300 инвазионных яиц соответствующего штамма *H. nana*. Мышей вскрывали через 4,5 и 6 суток после заражения. Тонкий кишечник, брыжеечные лимфатические узлы и печень исследовали на наличие цистицеркоидов. В каждой группе было по 6—8 животных. Всего в 10 пассажах было использовано 503 мыши.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности локализации цистицеркоидов в ворсинках тонкой кишки. Уже I пассаж показал, что у контрольных, адаптированных штаммов (4-й и 5-й) подавляющая масса цистицеркоидов развилась в первой половине тонкой кишки. Наоборот, у мышей, зараженных 1-м штаммом (от человека), в ворсинках этого отрезка тонкой кишки было обнаружено лишь 11.1% цистицеркоидов, остальные — во второй ее половине. Существенно отличались от контрольных также 2-й и 3-й штаммы ($p < 0.001$) (см. таблицу). В последующих пассажах у «неадаптированных» штаммов наблюдалось постепенное увеличение относительного числа цистицеркоидов в первой половине тонкой кишки. Так, 3-й штамм уже со II пассажа практически не отличался от контрольных ($p > 0.05$), 2-й штамм адаптировался медленнее. Лишь в IV пассаже разница между ним и 5-м штаммом по признаку распределения цистицеркоидов в тонкой кишке стала несущественной. 1-й штамм сближался с контрольными медленнее, чем 2-й. Однако к IV пассажу разница между ним и контрольными штаммами также стала несущественной ($p > 0.05$).

Относительное число цистицеркоидов различных штаммов *H. nana*, развивавшихся в ворсинках первой половины тонкой кишки белых мышей через 4—5 суток после заражения, в последовательных пассажах (в %)

Штаммы	Пассажи				
	I	II	III	IV	X
1-й — от человека	11.1±3.96	59.5±3.37	75.7±1.68	78.2±1.96	97.1±1.98
2-й — от серых крыс	59.4±4.88	72.3±1.86	76.0±1.15	78.7±1.56	88.4±2.06
3-й — от белых крыс	66.4±3.22	83.5±1.99	84.0±0.63	85.7±1.25	88.4±3.02
4-й — от спонтанно зараженных белых мышей	94.1±5.36	90.2±1.22	97.3±0.56	83.8±2.30	—
5-й — «лабораторный»	91.0±1.39	83.7±1.13	92.3±0.41	75.0±2.67	97.0±1.62

Миграция личинок *H. nana* в брыжеечные лимфатические узлы. Опыты показали, что во всех группах средняя интенсивность поражения цистицеркоидами брыжеечных лимфатических узлов была очень низкой (колебалась от 0 до 6.7). Очевидно, в связи с этим и нельзя было выявить какой-либо зависимости между этим показателем и степенью адаптации паразита к организму хозяина. Тем не менее изучение этого показателя позволило установить весьма интересный факт. Анализ и статистическая обработка данных по интенсивности поражения цистицеркоидами брыжеечных лимфатических узлов на 4-е, 5-е и 6-е сутки после заражения показали постепенное нарастание числа цистицеркоидов в этих органах. Если на 4-е сутки у 144 мышей было обнаружено 187 цистицеркоидов, на 5-е сутки у 141 мыши — 184 цистицеркоида, то на 6-е сутки у 140 мышей их было уже 293. Разница в интенсивности поражения цистицеркоидами брыжеечных лимфатических узлов на 4-е и 6-е сутки статистически достоверна ($p < 0.05$). Это дает основание считать, что личинки карликового цепня могут мигрировать в эти органы не только на стадии онкосферы, но и ларвоцисты.

Интенсивность инвазии. Наши опыты показали, что интенсивность инвазии зависит от степени адаптации паразита к организму хозяина, что особенно отчетливо выявилось в первых пассажах (рис. 1). В I пассаже наибольшую интенсивность инвазии дал 5-й штамм («лабораторный»). Статистическая обработка показала, что он достоверно отличался от всех остальных штаммов. Наибольшие отличия были зарегистрированы при сравнении его со штаммами 1-м и 2-м (от человека и от серых крыс, $p < 0.001$). Несколько меньшими они были при сравнении его с 3-м и 4-м штаммами (от белых крыс и белых мышей, $p < 0.02$). 1-й штамм статистически достоверно отличался также и от 3-го и 4-го штаммов ($p < 0.05$), однако разница со 2-м штаммом была несущественной ($p > 0.05$).

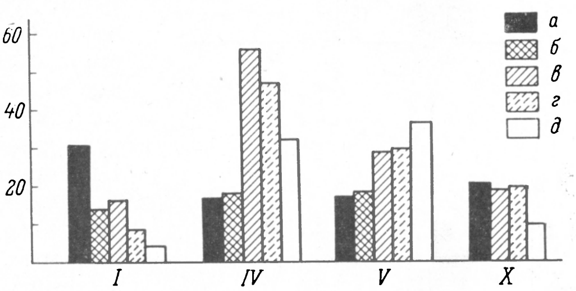

Рис. 1. Сравнительная интенсивность первичной инвазии, вызванной различными штаммами *H. nana*, в процессе пассирования на белых мышах.

По оси абсцисс — пассажи, *по оси ординат* — среднее число цистицеркоидов в ворсинках тонкой кишки белых мышей. *а* — лабораторный штамм; *б* — штамм от спонтанно зараженных белых мышей; *в* — штамм от белых крыс; *г* — штамм от серых крыс; *д* — штамм от человека.

В процессе адаптации штаммов было отмечено следующее явление. В IV и V пассажах интенсивность инвазии, вызванная «неадаптированными» штаммами, оказалась более высокой, чем при заражении высокоадаптированным «лабораторным» штаммом. В IV пассаже наиболее высокий пик дали 2-й и 3-й штаммы (разница с 5-м штаммом статистически достоверна: $p < 0.001$). Меньший пик дал 1-й штамм, хотя разница с 5-м штаммом также статистически достоверна ($p < 0.01$). 1-й штамм дал самый высокий пик в следующем, V пассаже. Вследствие этого V пассаж явился почти зеркальным отражением I пассажа. В дальнейшем наблюдалось постепенное выравнивание этого показателя у разных штаммов. К X пассажу он стал практически одинаковым для всех штаммов *H. nana*, полученных от грызунов. Однако инвазивность 1-го штамма для белых мышей оставалась вдвое ниже (см. рис. 1).

Таким образом, сравнительное изучение интенсивности инвазии, вызванной различными штаммами *H. nana*, в процессе их адаптации к организму нового хозяина — белой мыши, показало, что на одном из этапов адаптации происходит резкое повышение инвазивности неадаптированных штаммов. У менее адаптированных штаммов это явление наступало в более поздних пассажах, чем у более адаптированных.

Изменение длительности паразитирования цистицеркоидов в ворсинках тонкой кишки и времени развития карликовых цепней до половозрелой стадии. В процессе приспособления *H. nana* к новому хозяину изменялась длительность паразитирования цистицеркоидов в ворсинках тонкой кишки (рис. 2). С целью упрощения изложения на этом рисунке из пяти изучавшихся штаммов представлены три наиболее характерных. Разная величина столбиков в разных пассажах указывает на колебания инвазивности возбудителя, которые отмечались и у 5-го («лабораторного») штамма. Общая закономерность состояла в том, что максимальное число цистицеркоидов в ворсинках тонкой кишки мышей, зараженных 5-м штаммом, во всех пассажах определялось на 5-е сутки после заражения. На 4-е сутки цистицеркоиды были еще недоразвиты и плохо заметны, а на 6-е сутки основная их масса уже вышла в просвет кишки. Та же закономерность отмечалась у 2-го штамма (от серых крыс), за исключением II пассажа, где наблюдался ускоренный выход цистицеркоидов из ворсинок (график смещен влево, в сторону 4-го дня). Что касается 1-го штамма (от человека), то прежде всего следует отметить резко сниженную инвазивность этого штамма для мышей в I пассаже. Во II и IV пассажах наблюдался рост инвазивности этой культуры. При этом в IV пассаже инвазивность ее была даже выше 5-го штамма (аналогичное явление в этом пассаже отмечалось и у 2-го штамма). Кроме того, во II и IV пассажах наблюдалось ускоренное развитие цистицеркоидов 1-го штамма (сдвиг графика влево).

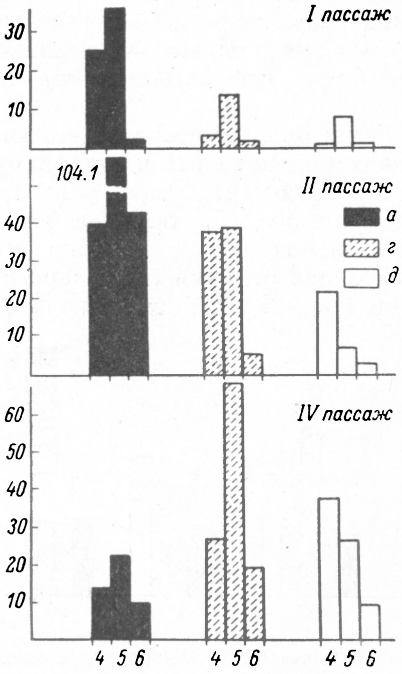

Рис. 2. Среднее число цистицеркоидов различных штаммов карликового цепня в ворсинках тонкой кишки белых мышей через 4,5 и 6 суток после заражения.

По оси абсцисс — сутки, прошедшие после заражения; *по оси ординат* — среднее число цистицеркоидов в ворсинках. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Наблюдения за выделением яиц карликового цепня с калом инвазированных мышей показали, что ускоренный выход цистицеркоидов неадаптированных штаммов из ворсинок не сопровождался сокращением срока развития до половозрелой стадии. У неадаптированных штаммов наблюдалось увеличение интервала от момента заражения до появления яиц в кале. Так, в I пассаже у мышей, зараженных 5-м штаммом, впервые выделение яиц было отмечено через 13 суток, у зараженных 3-м и 4-м штаммами — через 14 суток и у зараженных 2-м и 1-м штаммами — через 15 суток. Это отставание в развитии наблюдалось у «неадаптированных» штаммов во II и III пассажах, но в IV его уже не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что штаммы *H. nana*, полученные от хозяев разных видов (человека, мыши и крысы), отличаются по ряду свойств: по инвазивности для белых мышей, по скорости развития тканевых личинок, по локализации цистицеркоидов в кишечнике, по срокам адаптации к новому хозяину. Наиболее легко адаптировались штаммы, ранее паразитировавшие у близкого вида (крысы). При этом штамм, полученный от белых лабораторных крыс, менее отличался по своим исходным свойствам от контрольных штаммов и быстрее адаптировался к новому хозяину — белой мыши, чем штамм, полученный от серых крыс. Возможно это объясняется сходством экологии белых мышей и белых крыс (условия питания и содержания в виварии), а может быть естественным смешением мышиного и крысиного штаммов *H. nana* в виварии в период, предшествовавший настоящему опыту. Медленнее всего адаптировался штамм *H. nana*, полученный от человека. Если к X пассажу наблюдалось практически полное сближение всех штаммов *H. nana*, полученных от грызунов, то штамм от человека все еще отличался от них по степени инвазивности для белых мышей, хотя по остальным показателям (по предпочтительной локализации цистицеркоидов в первой половине тонкой кишки, по скорости развития цистицеркоидов и по срокам достижения половозрелой стадии) он сравнялся с контрольными штаммами уже в IV—V пассажах.

Из изученных нами показателей адаптации штаммов *H. nana* к организму хозяина остановимся на локализации цистицеркоидов в тонкой кишке и на изменении инвазивных свойств культуры *H. nana* по мере ее адаптации к новому виду хозяина. Наши опыты показали, что относительное число цистицеркоидов, развившихся в первой половине тонкой кишки, зависит от степени адаптации данного штамма к организму хозяина. У адаптированных штаммов подавляющая масса цистицеркоидов развивается в ворсинках первой половины тонкой кишки, что можно объяснить большей скоростью освобождения онкосфер из оболочек яиц и внедрения в слизистую оболочку кишки.

Что касается повышения в IV и V пассажах инвазивности «неадаптированных» штаммов сравнительно с контрольными, то аналогичное явление в опытах на белых мышах наблюдал также Мухин (1973). Это явление автор отметил лишь в III пассаже (последующее пассирование он не проводил) и посчитал его за ошибку опыта. Это повышение инвазивности «неадаптированных» штаммов, по-видимому, можно объяснить естественным отбором, в результате которого при первых пассажах до половозрелой стадии развились лишь наиболее жизнеспособные особи, давшие потомство с высокой инвазионной способностью. Однако предположение о более быстрой приспособляемости паразита, чем хозяина, было бы нереальным. Дело в том, что в условиях данного опыта в каждом пассаже использовались вновь поступившие из питомника мыши, в связи с чем приспособление могло идти лишь по линии паразита, но не хозяина.

В заключение остановимся на факте заноса зрелых цистицеркоидов в брыжеечные лимфатические узлы. Суслов (1961) предполагал, что такой занос возможен, но доказательств его не привел. Очевидно, это происходит в тех случаях, когда ларвоцисты *H. nana* прорывают стенку центрального лимфатического сосуда ворсинки, выходят в его просвет и оттуда с током лимфы заносятся в брыжеечные лимфатические узлы. Однако основная масса цистицеркоидов в этих органах развивается из онкосфер, занесенных туда током лимфы.

ВЫВОДЫ

1. Штаммы *H. nana*, полученные от серых и белых крыс и от больного гименолепидозом человека, обладали разной способностью адаптации к организму нового хозяина — белых мышей. Наиболее быстро адаптировался штамм от белых крыс, медленнее — от серых крыс и особенно — от человека.

2. По мере увеличения степени адаптации *H. nana* к организму нового хозяина (белой мыши) возрастало относительное число цистицеркоидов, развивающихся в ворсинках первой половины тонкой кишки.

3. В ходе адаптации штаммов *H. nana*, полученных от белых и серых крыс и от человека, к организму белых мышей отмечалось статистически достоверное увеличение их инвазивности сравнительно с контрольными штаммами в IV и V пассажах. В последующих пассажах наблюдалось постепенное выравнивание этого показателя для разных штаммов. Однако инвазивность штамма от человека через 10 пассажей была вдвое ниже контрольного.

4. При первых пассажах на белых мышах штаммов *H. nana*, полученных от человека и серых крыс, отмечался ускоренный выход цистицеркоидов из ворсинок тонкой кишки, который, однако, сопровождался увеличением срока развития до половозрелой стадии.

5. Статистически достоверное нарастание интенсивности поражения цистицеркоидами *H. nana* брыжеечных лимфатических узлов белых мышей от 4-х к 6-м суткам с момента заражения позволяет считать, что зрелые цистицеркоиды могут из ворсинок тонкой кишки током лимфы заноситься в брыжеечные лимфатические узлы.

Литература

Астафьев Б. А. 1966. О некоторых закономерностях развития суперинвазии при гименолепидозе белых мышей. Мед. паразитол., 35 (6) : 705—712.

Астафьев Б. А. 1967. Экспериментальное доказательство существования внутрикишечной аутосуперинвазии при гименолепидозе. Мед. паразитол., 36 (1) : 95—99.

Бадалян А. Л. 1938. Локализация цистицеркоидов Hymenolepis nana в кишечнике белой мыши. Мед. паразитол., 7 (4) : 580—583.

Бадалян А. Л. 1949. Гименолепидоз в Армянской ССР и биология Hymenolepis nana. Тр. инст. малярии и мед. паразитол. Армянской ССР, 4 : 211—220.

Килькинов Г. И. 1964. Патологоанатомические изменения тонкого кишечника при экспериментальном гименолепидозе. Автореф. канд. дисс., Днепропетровск.

Кротов А. И. 1962. О возможной взаимосвязи между аскаридозом свиней и аскаридозом человека. Мед. паразитол., 31 (3) : 295—299.

Мухин В. Н. 1971. Антигенная характеристика карликовых и мышиных цепней. Тр. Всесоюзн. инст. гельминтол. им. К. И. Скрябина, 17 : 289—290.

Мухин В. Н. 1973. Антигенная структура и некоторые вопросы биологии гименолепидид — возбудителей инвазии человека и синантропных грызунов. Автореф. канд. дисс., Москва—Донецк.

Спасский А. А. 1954. Классификация гименолепидид млекопитающих. Тр. Гельминтол. лабор. АН СССР, 7 : 120—167.

Суслов И. М. 1961. Некоторые вопросы биологии Hymenolepis fraterna (Stiles, 1906) и иммунитета при гименолепидозе белых мышей. Автореф. канд. дисс., Курск.

Hunninen A. V. 1936. An experimental study of internal autoinfection with Hymenolepis fraterna in white mise. J. Parasitol., 22 (1) : 84—87.

Shorb D. A. 1933. Host-parasite relations of Hymenolepis fraterna in the rat and mouse. Am. J. Hyg., 18 (1) : 74—113.

A COMPARATIVE STUDY OF DIFFERENT STRAINS OF *HYMENOLEPIS NANA* DURING THE ADAPTATION TO A NEW HOST, THE WHITE MOUSE

V. A. Astafjev and L. V. Fedjanina

SUMMARY

Different strains of *H. nana* from man, Norway and white rats were studied in regards to their adaptability. Strains obtained from spontaneously infected white mice and those passaged for several years on white mice served as control. In the course of successive passages the infectivity of these strains, developmental rates of tissue larvae, localization of cystocercoids in the small intestine and mesenteric lymph glands were compared. The strains were found to possess different adaptability to white mice. The strain from white rats had the highest rate of adaptation, the strains from Norway rats and man showed lower adaptation rates, respectively.

ОПЕЧАТКИ И ИСПРАВЛЕНИЯ В ЖУРНАЛЕ «ПАРАЗИТОЛОГИЯ»,

т. IX, вып. 4, 1975 г.

Стр.	*Строка*	*Напечатано*	*Должно быть*
321	6-я сверху	**Федина**	**Федянина**
384	9-я сверху	»	»